

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## Cyclic diamine derivatives

**Patent number:** DE2157424  
**Publication date:** 1973-05-24  
**Inventor:** BOKSAY ISTVAN DR; SOEDER ALFONS DR DIPL CHEM; WEBER ROLF-ORTWIN DR  
**Applicant:** ALBERT AG CHEM WERKE  
**Classification:**  
**- International:** C07D51/70  
**- european:** A61K31/495; C07D405/06; C07D409/14  
**Application number:** DE19712157424 19711119  
**Priority number(s):** DE19712157424 19711119; DE19722240665 19720818

Also publ

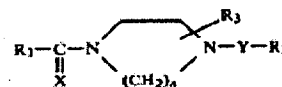
US  
 NL  
 JP!  
 JP!  
 JP!

mo

Abstract not available for DE2157424

Abstract of correspondent: **US4374990**

A compound having the general formula or an acid addition salt thereof (I) in which formula R1 is selected from the group consisting of (A) an at least mononuclear heterocyclic group having 4 to 10 carbon atoms in the ring system bound to the group through a carbon atom and containing at least one oxygen, nitrogen or sulphur atom, (B) substitution products of (A) containing at least one substituent selected from the group consisting of halogen, trifluoromethyl, hydroxy, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, unsubstituted amino, amino substituted by up to two alkyl groups each having 1 to 3 carbon atoms and alkyl groups having 1 to 6 carbon atoms, X is oxygen, sulphur or an NH-group, Y is an alkylene group having 1 to 3 carbon atoms in the chain, or an alkylene group having 1 to 3 carbon atoms in the chain substituted by (a) up to 3 alkyl groups each having up to 3 carbon atoms and a total of not more than 8 carbon atoms, or (b) substituted by one or two phenyl groups, R2 is selected from the group consisting of (c) an at least mononuclear carbocyclic or heterocyclic group having 4 to 10 carbon atoms in the ring system, containing but one heteroatom in a ring, (D) substitution products of (C) containing at least one substituent selected from the group consisting of nitro, halogen, trifluoromethyl, alkyl having 1 to 6 carbon atoms, hydroxy, alkoxy having 1 to 3 carbon atoms, unsubstituted amino groups and amino groups substituted by up to two alkyl groups each having 1 to 3 carbon atoms, R3 is hydrogen or up to two substituents selected from alkyl groups having up to 2 carbon atoms and phenyl groups.





61

Int. Cl.:

C 07 d, 51/70

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 p, 6

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 157 424

Aktenzeichen: P 21 57 424.3

Anmeldetag: 19. November 1971

Offenlegungstag: 24. Mai 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung:

N,N'-disubstituierte cyclische Diamine und Verfahren zu deren Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Vertreter gem. § 16 PatG:

Chemische Werke Albert AG, 6202 Wiesbaden-Biebrich

Anmelder: —

72

Als Erfinder benannt:

Söder, Alfons, Dr., Dipl.-Chem., 6000 Frankfurt;  
Weber, Rolf-Ortwin, Dr., 6200 Wiesbaden;  
Boksay, Istvan, Dr., 6229 Kiedrich

56

Rechercheantrag gemäß § 28 a PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DT-AS 1 097 997

DT-OS 1 670 893

DT-OS 1 493 922

GB-PS 1 187 706

DT-OS 1 670 607

US-PS 3 373 163

US-PS 3 526 630

21 57 424

ORIGINAL INSPECTED

2157424

P A T E N T A N M E L D U N G

N,N'-disubstituierte cyclische Diamine und Verfahren zu deren Herstellung

Einige monoacylierte cyclische Diamine und ihre chemotherapeutische Wirksamkeit sind bekannt. Sie haben z. B. gegen Parasiten Bedeutung erlangt. So wird 4-Methylpiperazincarbonsäure-(1)-diäthylamid-citrat mit Erfolg gegen Filarien- und Dictyocaulus-Infektionen, das Methyl-4-( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tris-(4-chlor-phenyl)-propionyl)-piperazin gegen Lanzettegelinektionen und die Piperazindithiocarbonsäure-(1) gegen Ascariden eingesetzt.

Es wurde nun gefunden, daß sich die Basis an N,N'-disubstituierten cyclischen Diaminen für therapeutische Zwecke durch therapeutisch wirksame N,N'-disubstituierte cyclische Diamine der Formel (I) erweitern läßt (siehe Formelblatt), worin

$R_1$  einen ein- oder mehrkernigen gegebenenfalls <sup>hydrierten</sup> heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 C-Atomen im Ringsystem, das gegebenenfalls mindestens teilweise hydriert und/oder durch Halogen-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Nitro-,

BAD ORIGINAL

2157424

Amino- oder Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen substituiert ist und in dem ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom vorhanden ist,

X Sauerstoff, Schwefel, oder eine NH-Gruppe,

Y eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 3 C-Atomen in der Kette und bis zu 3 C-Atomen in den jeweiligen Seitenketten, wobei die geradkettige Alkylengruppe auch gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist,

R<sub>2</sub> einen ein- oder mehrkernigen carbo- oder heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 C-Atomen im Ringsystem, wobei der Rest gegebenenfalls zumindest teilweise hydriert ist und/oder mindestens einfach durch Nitro-, Halogen-, wie Fluor, Chlor, Brom, Jod, ferner Trifluormethyl-, Alkyl-Gruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Hydroxy-, Alkoxy-, oder Aminogruppen substituiert ist,

R<sub>3</sub> ein oder zwei Substituenten in Form von Alkylgruppen mit 1 oder 2 C-Atomen oder von Phenylgruppen und

n 2 oder 3 bedeuten, <sup>durch</sup>  $\int$  oder / Säure-Additionssalze dieser Verbindungen.  $\int$  Diese Verbindungen sind vor allem wegen ihrer psychotherapeutischen Wirkung interessant.

In den Verbindungen der Formel (I) kann R<sub>1</sub> einen einkernigen, fünf- oder sechsgliedrigen Rest mit 4 oder 5 C-Atomen

BAD ORIGINAL

2157424

im Ring beduten. Sowohl die ein- als auch die mehrkernigen Reste  $R_1$  können einen oder mehrere der oben genannten Substituenten aufweisen. Geeignete Reste  $R_1$  sind beispielsweise Furyl-, Dihydrofuryl-, Tetrahydrofuryl-, Benzofuryl-, Dihydrobenzofuryl-, Pyryl-, Dihydropyryl-, Tetrahydropyryl-, Pyronyl-, Thienyl-, Benzothienyl-, Pyridyl-, Dihydropyridyl-, Piperidyl-, Chinolyl-, Dihydrochinolyl-, Tetrahydrochinolyl-, Isochinolyl-, Dihydroisochinolyl- und Tetrahydroisochinolylreste, vorzugsweise jedoch Reste der Formel (IX) (siehe Formelblatt).

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist Y ein unverzweigter Alkylenrest mit einem oder zwei C-Atomen oder ein durch eine Phenylgruppe substituierter Alkylen-, vorzugsweise Methylenrest.

Der cyclische Rest  $R_2$  kann aromatischer Natur oder cycloaliphatisch sein. Wenn  $R_2$  ein heterocyclischer Rest ist, kann er ein fünf- oder sechsgliedriger Ring sein. Geeignete Gruppierungen  $R_2$ -Y sind beispielsweise Benzyl-, Cyclohexylmethyl-, Diphenylmethyl-, Phenyläthyl-, Phenyläthyl-(2)-, Phenylpropyl-(2)-, Tetrahydronaphthylmethyl-, Indanylmethyl-, Furfuryl-, Tetrahydrofurfuryl-, Thienyl-, Chinolylmethyl- bzw. eine Pyridylmethylgruppe, die ihrerseits die oben aufgeführten Substituenten tragen können.

Wenn die erfindungsgemäßen cyclischen Diamine in Form von Additionsverbindungen physiologisch verträglicher Säuren

BAD ORIGINAL



vorliegen, sind sie zweckmäßig Säureaddukt inwertig r  
Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Cyclohexylsulf-  
aminsäure, aber auch Salze mehrwertiger Säuren, z. B.  
Phosphorsäure, Schwefelsäure, Citronensäure sind als  
Addukte geeignet.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Her-  
stellung der Verbindungen gemäß Formel (I) bzw. von  
deren Säureadditionssalzen, das dadurch gekennzeichnet  
ist, daß

- a) ein N-substituiertes cyclisches Diamin der Formel  
(III) (siehe Formelblatt) mit einer Carbon- oder  
Thiocarbonsäure der Formel (IV) (siehe Formelblatt)  
in Gegenwart von die Carbamidbindung fördernden  
wasserabspaltenden Substanzen bzw. mit einem ent-  
sprechenden Säurederivat in Form von Anhydriden,  
-halogeniden, -estern, -amiden, -aziden ohne die  
wasserabspaltenden Substanzen umgesetzt wird, wobei  
in den Formeln (III) und (IV) Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und n  
die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, X  
Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff, oder bei  
Umsetzung der Carbon- bzw. Thiocarbonsäure (IV) auch  
eine die Carbamidbindung aktivierende Gruppe in Form  
einer Phosphorigsäureestergruppe, einer Acylgruppe  
oder einer Phenoxycarbonylgruppe bedeuten, oder
- b) daß in erster Stufe gemäß Verfahren a) gearbeitet wird,  
wobei als Verbindung (IV) eine Carbonsäure bzw. deren  
Derivat eingesetzt wird, worin X Sauerstoff ist  
und daß das in Form einer Acylverbindung erhaltene  
Reaktionsprodukt darauf auf übliche Weise mit  
einer Schwefelverbindung, z. B. durch Erhitzen,  
zu einer Thioacylverbindung umgesetzt wird, oder

2157424

- c) daß ein Amino-Magnesiumhalogenid der Formel (V) (siehe Formelblatt) zunächst mit einem Nitril der Formel (VI) (siehe Formelblatt) zu einer Verbindung der Formel (I), worin X eine NH-Gruppe, Hal Chlor, Brom oder Jod bedeuten und Y,  $R_1$ ,  $R_2$  und n die obige Bedeutung haben, umgesetzt wird, oder
- d) daß ein N-Monoacyldiamin der Formel (VII) (siehe Formelblatt) mit einem Carbo- oder Heterocycloalkyl-halogenid der Formel (VIII) (siehe Formelblatt) zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird, worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y und n die obengenannte Bedeutung haben, oder
- e) daß ein N-substituiertes cyclisches Diamin der Formel (III) mit einem Halogenid einer Carbonsäure der Formel (IV) in einer Lösung von Dimethylformamid umgesetzt wird, oder
- f) daß ein Salz einer Dithiocarbaminsäure der Formel (XII), wobei der an die -CSSH-Gruppe gebundene Rest der Säure identisch ist mit dem das basische Ammoniumsalz bildenden Rest, mit einem Carbonsäurenitril der Formel (XII), wobei in den Formeln (XII) und (XIII)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und Y die obige Bedeutung haben und Z Wasserstoff ist, bei erhöhter Temperatur und unter erhöhtem Druck zu einer Verbindung der Formel (I), worin X Schwefel bedeutet, umgesetzt wird, oder

2157424

g) daß ein Dithiocarbonsäureest  $r$  der Formel (XIV) mit ein  $r$  V rbindung d  $r$  Form l (III), wob i in d n Form ln (III) und (XIV)  $R_1, R_2, R_3$  die obige Bedeutung haben, 2 Wasserstoff und  $R_4$  einen Alkylrest mit 2 bis 18, vorzugsweise bis 6 C-Atomen oder einen gegebenenfalls substituierten Arylrest mit 6 bis 10 C-Atomen im Ringsystem bedeuten, durch Esteraminolyse unter Abspaltung des entsprechenden Mercaptans zu Verbindungen der Formel (I), worin X Schwefel bedeutet, umgesetzt werden,

worauf gegebenenfalls die erhaltenen Produkte mit geeigneten Säuren zu Säureadditionsverbindungen umgesetzt werden.

a)

Bei der Umsetzung kann man als Reaktionspartner die freien Säuren und die freien Amine verwenden. In diesem Fall wird in Gegenwart der die Carbamidbindung fördernden Substanzen gearbeitet. Jedoch ist es auch möglich, jeweils einen der Reaktionspartner, also die Säure- oder die Aminosäurekomponente in ihrer aktivierten Form, nämlich in Form der genannten Säure- bzw. Aminderivate zu verwenden. Bei Verwendung der Carbonsäurehalogenide wird vorteilhaft in Gegenwart eines Alkalicarbonats oder eines tertiären Amins, wie Pyridin oder Picolin, bzw. mit einem Äquimolekularen Überschuß des cyclischen Diamins, in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, oder Xylol, bei einer Temperatur von 15 bis 50 ° C, vorzugsweise bis 25 ° C gearbeitet. Die Reaktion läßt sich nach Bedarf aber auch bei höheren Temperaturen durchführen. Die als Carbon- bzw. Thiocarbonsäurederivate verwendeten Ester haben zweckmäßig Estergruppen mit bis zu 4 C-Atomen.

Nach ein  $r$  Ausführungsform d  $r$  Erfindung erfolgt die Umsetzung b) in einem inerten Lösungsmittel mit Di-phosphor-

2157424

pentasulfid, gegebenenfalls im Gemisch mit Alkali-, insbesondere Kaliumsulfid, zur Thioacylverbindung. Dies kann beispielsweise in Toluol, Xylol oder Pyridin als Lösungsmittel erfolgen, wobei ein Zusatz von Erdalkalicarbonaten oder -oxyden die Ausbeute erhöhen kann. Es ist auch möglich, als Schwefelverbindung z. B. Aluminiumsulfid, vorzugsweise in Gegenwart von Kristallwasser enthaltenden Salzen, zu verwenden.

Wenn das erfindungsgemäße Verfahren vom Typ d) durchgeführt wird, läßt sich die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Xylol, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, z. B. bei 80 bis 150 ° C durchführen. Auch bei dieser Ausführungsform werden zweckmäßig die obengenannten Alkalicarbonat oder tertiären Amine bzw. ein der umzusetzenden Aminmenge äquimolekularer Überschuß des zu alkylierendenamins zum Abfangen der Säure verwendet. Es ist aber auch möglich, die Reaktion d) bei tieferen Temperaturen, z. B. bei Raumtemperatur durchzuführen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn als Verbindungen der Formel (VIII) Jodide oder Chlormethylthiophen eingesetzt werden.

Gemäß der Ausführungsform e) des erfindungsgemäßen Verfahrens, die im Hinblick auf die Umsetzung von Carbonsäurehalogeniden eine spezielle Abwandlung der Ausführungsform a) darstellt, kann das Produkt auch als Säurefänger dienen, wobei in einer Stufe gleichzeitig das Hydrohalogenid gebildet wird.

BAD ORIGINAL

2157424

Ein weiterer Vorteil dieser Ausführungsform e) ist die erhebliche Reinigungswirkung des Dimethylformamids. Die Isolierung des Produkts kann auf übliche Weise, z. B. durch Eindampfen oder Ausfällen erfolgen. Geeignete Fällungsmittel, in denen das Reaktionsprodukt schwer- bzw. unlöslich ist, sind Methyläthylketon, Diäthyläther, Diisopropyläther, Petroläther, Benzol, Toluol, Xylol, ein- oder mehrwertige Alkohole mit 1 bis 9 C-Atomen, beispielsweise Methanol, Äthanol, die Propanole, Butanole, Pentanole, Hexanole, Octanole und Nonanole, und gegebenenfalls auch Wasser, vorzugsweise jedoch Aceton. Je nach der chemischen Natur der eingesetzten Reaktionskomponenten und/oder der Reaktionsprodukte wird man diese Fällungsmittel variieren, wobei auch andere übliche Lösungsmittel als Fällungsmittel verwendbar sind, sofern die Reaktionsprodukte in diesen nur un- bzw. schwerlöslich sind.

Als Säurehalogenide kommen vor allem die Chloride und/oder die Bromide in Frage. Die nach der Ausführungsform e) primär anfallenden Salze können gegebenenfalls in an sich bekannter Weise, z. B. durch doppelte Umsetzung, in andere Säureadditionssalze übergeführt werden.

Ein weiterer Vorteil dieser Ausführungsform besteht darin, daß weitere Anteile des Produktes aus der anfallenden Mutterlauge, z. B. durch bloßes Einengen und/oder durch Zusatz von weiterem Fällungsmittel und/oder einer der Reaktionskomponenten gewonnen werden können.

BAD ORIGINAL

2157424

Das Verfahren gemäß der Ausführungsform f) wird im allgemeinen unter erhöhtem Druck bei etwa 100 bis 250, vorzugsweise bis zu 160° C durchgeführt. Für die Verbindungen der Formel (XII) wird Benzylpiperazin-Dithiocarbaminsäure mit dem entsprechenden Amin vorzugsweise verwendet. Als bevorzugte Reaktionskomponente XIII verwendet man gewöhnlich Cumarilsäurenitril (siehe Gleichung (1) des Formelblattes).

Die Umsetzung g) wird gewöhnlich unter vermindertem Druck bei langsamer Temperatursteigerung bis auf etwa 150, vorzugsweise auf 100° C durchgeführt. Es ist aber auch möglich, unter Normaldruck zu arbeiten. Besonders vorteilhafte Ausgangsstoffe sind die Dithioester niedriger Mercaptane, insbesondere von Methylmercaptan wegen dessen leichter Flüchtigkeit. Dadurch kann das bei der Umsetzung entstehende Mercaptan besonders leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden (siehe Gleichung (2) des Formelblattes). Bevorzugte Reaktionspartner für diese Ausführungsform sind Dithiocumarilsäure-methylester und Benzylpiperazin, die unter Methylmercaptanabspaltung miteinander umgesetzt werden.

Außer den angegebenen bevorzugten Reaktionskomponenten können jedoch auch andere Verbindungen der angegebenen Formeln zur Umsetzung kommen.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden hohe Ausbeuten erhalten, die z. B. bis über 95 % ansteigen können. Die Reaktionen vom Typ a) und e) sind im allgemeinen besonders leicht technisch durchführbar, weil

si besonders glatt und in b sondern guter Ausbeute 2157424  
verlaufen. So ist k in zusätzliche säure abfangend  
Substanz rford rlich, das Molverhältnis der Kompo-  
nenten kann 1:1 gewählt werden - es sind jedoch auch  
andere Molverhältnisse, z. B. 3:1 bis 1:3, vorzugs-  
weise 1,5:1 bis 1:1,5 möglich -, etwa vorhandene Lösungs-  
mittel können wiederverwendet werden und die Reaktions-  
komponenten sind günstig verfügbar.

Für die Umsetzung a) unter Verwendung von Carbonsäuren  
der Formel (IV), worin  $X = O$  ist, kommen als wasserab-  
spaltende, die Carbamidbindung fördernde Substanzen vor  
allem Carbodiimide, z. B. Dicyclohexylcarbodiimid, 1-  
Cyclohexyl-3-(2-morpholinomethyl)-carbodiimid, N-(3-  
Dimethylaminopropyl)-N'-äthylcarbodiimid-hydrochlorid,  
Di-p-tolyl-carbodiimid, Diisopropylcarbodiimid sowie  
Diäthylcyanamid in Frage. Weiterhin sind sowohl Pyro-  
phosphite, wie Bis-o-phenylenpyrophosphit, Tetramethyl-  
pyrophosphit, Diäthyläthylenpyrophosphit als auch  
Acetylene wie Äthoxyacetylen, geeignet. Diese Substanzen sind  
zweckmäßig im Molverhältnis 1:1 bis 1:1,5 zu dem jeweiligen  
Reaktionspartner, d. h. dem Diamin bzw. der Säurekompo-  
nente, vorhanden. Dieser Bereich kann zuweilen auch über-  
oder unterschritten werden, jedoch liegen die optimalen  
Bedingungen innerhalb dieses Bereichs.

Gemäß der Umsetzung a) eignen sich anstelle der freien  
Carbon- bzw. Thiocarbonensäuren auch deren Halogenide oder  
Ester, z. B. Alkylester, Phenylester oder Ester von  
N-Hydroxypyridin, N-Hydroxypiperidin, N-Hydroxyphthalimid  
oder N-Hydroxysuccinimid. Die für die Umsetzung a) eben-  
falls geeigneten Carbonsäureamide lassen sich z. B. durch  
Umsetzung von Carbonsäuren und N,N'-Carbonylimidazol  
oder N,N'-Carbonyldi-s-triazin in Gegenwart wasserabspalten-  
der Ag nti n h rst ll n.

BAD ORIGINAL

Die genannten Phosphor enthaltenden Amine lassen sich beispielsweise durch Umsetzung von Diäthylchlorophosphonit oder Äthylenchlorophosphit und entsprechenden Aminen, die Phenoxy-carbonylamine durch Umsetzung von Benzylpiperazin mit Bis-(2,4-dinitrophenyl)-carbonat herstellen. Die obengenannten Phosphor enthaltenden Amine sind anhand zweier Verbindungen in Formeln (X) und (XI) (siehe Formelblatt) dargestellt.

Mit Hilfe der DÜnnschicht-Chromatographie kann die Umsatzentwicklung verfolgt und die Synthese bei optimaler Ausbeute abgeschlossen werden. Die hierbei gewonnenen  $R_f$ -Werte dienen zugleich zur Charakterisierung und Definition der neuen Diamine, wobei man unter  $R_f$ -Wert den Wert versteht, den man erhält, wenn man den Abstand zwischen dem Startpunkt der Substanz und dem Fleckenmittelpunkt durch den Abstand zwischen Startlinie und der Fließmittellinie dividiert.

Geeignete cyclische Diamine gemäß Formel (III) sind beispielsweise Aralkylpiperazine oder Aralkylhomopiperazine, wie Benzylpiperazin, Phenyläthylpiperazin, Ph nyläthyl-2-piperazin, Ph nylpropyl-2-piperazin,



2157424

D  
Tetrahydronaphthyl-methylpiperazin, Indanylmethylpiperazin, Diphenylmethylpiperazin, Naphthylmethylpiperazin sowie die jeweils entsprechenden Homopiperazinverbindungen; ferner Cycloalkyl-alkylpiperazine, wie Cyclopentylmethylpiperazin, Cyclohexylmethylpiperazin, Cyclopentyläthylpiperazin, Cyclohexyläthylpiperazin sowie die entsprechenden Homopiperazinverbindungen; ferner Heteroalkylpiperazine bzw. -homopiperazine, wie Furfurylpiperazin, Tetrahydrofurfurylpiperazin, Thenyl-piperazin, Pyridylmethylpiperazin, Chinolylmethylpiperazin, Isochinolylmethylpiperazin, Piperidyl-methylpiperazin sowie die entsprechenden Homopiperazinverbindungen, ferner jeweils im aromatischen Kern halogenierte, nitrierte, alkylierte, alkoxylierte oder OH-Derivate der oben genannten Verbindungen.

D  
Geeignete Carbon- bzw. Thiocarbonsäuren der Formel (IV) sind beispielsweise Furancarbonsäure, Dihydrofurancarbonsäure, Tetrahydrofurancarbonsäure, Pyran-, Dihdropyran-, Tetrahydropyran-carbonsäure, Cumarilsäure, Dihydrocumarilsäure, Thiophencarbonsäure, Dihydrothiophencarbonsäure, Pyrrolcarbonsäure, Dihdropyrrolcarbonsäure, Pyrrolidincarbonsäure, Pyridincarbonsäure, Piperidin-carbonsäure, Dihydropyridincarbonsäure bzw. die entsprechenden Thiocarbonsäuren der vorstehenden Verbindungen bzw. die Substitutionsprodukte der oben genannten Säuren mit den unter R<sub>1</sub> beschriebenen Substituenten.

Anstelle der Säuren kann jeweils unter den gesonderten Bedingungen des Verfahrens a) auch das entsprechende

BAD ORIGINAL

309821/1186

Copied from 10656504 on 15-04-2004

2157424

Säurehalogenid, vorzugsweise das Bromid oder Chlorid, oder die entsprechenden Alkylester von Alkoholen mit 1 bis 4 C-Atomen, z. B. Methyl-, Äthyl-ester oder dergleichen verwendet werden.

Als Reaktionskomponente für die Umsetzung der Acylverbindung zur Thioacylverbindung gemäß Verfahren b) ist als Schwefelverbindung insbesondere Diphosphorpentasulfid geeignet.

Für die Arbeitsweise c) kommen als Amin-Bausteine für das Amino-magnesiumhalogenid beispielsweise die genannten Piperazine bzw. Homopiperazine in Frage. Als cyclische Amino-Magnesiumhalogenide gemäß Formel (V) eignen sich vor allem die Bromide und Chloride. Diese Reaktion verläuft in der Regel in ätherischer Lösung, aus der anschließend auf übliche Weise die gewünschte Verbindung freigesetzt wird. Geeignete Nitrile der Formel (VI) sind beispielsweise die Nitrile der vorgenannten Säuren.

Wenn Monoacylamine der Formel (VII) gemäß der Arbeitsweise d) umgesetzt werden, wird man beispielsweise von den Piperaziden bzw. Homopiperaziden der vorgenannten Carbon- bzw. Thiocarbonsäuren ausgehen.

Wenn man z. B. als erfindungsgemäße Verbindung N-Benzyl-cumarilsäure-piperazid erhalten will, kann diese Substanz nach verschiedenen Arbeitsweisen hergestellt werden. Gemäß Verfahren a) werden beispielsweise Cumarilsäure und

Benzylpiperazin in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Anstelle der Säure kann auch das entsprechende Chlorid oder der entsprechende Methylester umgesetzt werden. Nach dem Verfahren d) wird Cumarilsäurepiperazid mit Benzylchlorid umgesetzt.

Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise solche gemäß Formeln 1 bis 44 (siehe Tabelle 2). Die Struktur der erfindungsgemäß hergestellten Substanzen wurde auf verschiedene Weise, nämlich durch den Schmelzpunkt, durch Dünnschicht-Chromatographie, UV- und IR-Spektroskopie bestimmt. Die Schmelzpunkte sind ebenfalls auf beigefügtem Formelblatt angegeben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften. Sie können beispielsweise als psychotherapeutische Heilmittel, welche relativ frei von unerwünschten Nebenwirkungen<sup>sind</sup>, durch welche die therapeutische Anwendungsbreite anderer Heilmittel eingeschränkt wird, verwendet werden. ~~Als wirksame Antidepressiva zeigen sie~~<sup>Einige antidepressiv wirksame Substanzen</sup> in therapeutisch interessanten Dosen weder eine Sedation noch eine zentrale Erregung. Durch diese Verbindungen wird das vegetative Nervensystem praktisch nicht beeinflusst. Herzschädigende Wirkungen treten nicht auf. Damit unterscheiden sie sich vorteilhaft von den vergleichbaren bekannten antidepressiven Substanzen. Hingegen weisen verschiedene Verbindungen auch schmerzstillende, entzündungshemmende, krampflösende, gefäßerweiternde sowie Antifieberwirkungen auf. Ferner zeigen die Verbindungen wegen ihrer niedrigen Toxizität gute Verträglichkeit. Die Stabilität der zumeist kristallin erhaltenen Verbindungen erlaubt die Herstellung von Arzneimittelzubereitungen, z. B. für orale, parenterale und rektale Verabreichung.

Die Herstellung dieser Zubereitungen kann nach der üblichen Praxis unter Zumischung passender und verträglicher Hilfsstoffe, wie Stärke, Milchzucker, Cellulosederivate, Stearinsäure oder ihrer Salze, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Zäpfchenmasse, Chloriden, Phosphaten und Carbonaten, z. B. Natriumbicarbonat, erfolgen, und zwar in an sich bekannter Weise zu Pulvern, Tabletten, Dragees, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen oder Suspensionen.

#### Vergleichsversuche

Die therapeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen wurde mittels des Reserpin-Antagonismus (B. Rubin u. a. "J. Pharmacol. exp. Therap." Band 120 (1957) Seite 125) und durch die Beeinflussung des Kampfverhaltens von Kampfmäusen in der Versuchsanordnung von G. Y. Yen u. a. (Arch. Int. Pharmacodyn Band 123 (1959) Seite 179) geprüft. Dabei wurde dem Versuchstier zunächst Reserpin als Dämpfungsmittel verabreicht, wodurch der Stoffwechsel verringert wird. Darauf wurde die Testsubstanz als Antagonist verabreicht und die Aufhebung der Reserpin-Wirkung anhand der Veränderung der Ptosis (Augenlid) beobachtet. Die dabei erhaltenen Werte sind der nachstehenden Tabelle 1 zu entnehmen.

*bei dem Reserpin test*

2157424

- 16 - eingegangen am 28.7.72

T A B E L L E 1

Substanz-Nr.	Einfluß auf Reserpin-Ptosis in 1 h nach 25 mg/kg Substanz per os	LD <sub>50</sub> mg/kg i.p. Maus
1	-50	320 (2050 per os)
3	-22	1000-1500
5	-50	100-250
16	-54	100-250 (1980 per os)
20	-32	100-150
22	-23	250-500
43	-49	100-250
5-(3'-Dimethylamino- propyl)-10, 11-dihydro-5 H-dibenz- b,f -azepin-hydro- chlorid (Vergleichssubstanz)	-76	130 (380 per os)

BAD ORIGINAL

309821/1186  
- 17 -

Copied from 10656504 on 15-04-2004

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen <sup>eine höhere LD-50</sup> einen höheren therapeutischen Index aufweisen als die Vergleichssubstanz, die zwar eine hohe Wirksamkeit, aber auch eine hohe Toxizität zeigt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden außerdem auf ihre Wirksamkeit in bezug auf den Koronardurchfluß, auf das Herzmechanogramm und auf ihre spasmolytische Wirkung geprüft. Die zuletzt genannte Prüfung wurde am isolierten Meerschweinchendarm nach R. Magnus ("Pflügers Archiv" Band 102 (1904) Seite 123) vorgenommen. Hierbei wurde die spasmolytische Wirkung jeweils gegenüber <sup>10<sup>-7</sup> g/ml</sup> Acetylcholin, <sup>10<sup>-7</sup> g/ml</sup> Histamin und <sup>10<sup>-4</sup> mg/ml</sup> Bariumchlorid ermittelt und die effektive Dosis (ED<sub>50</sub>) in µg/ml zusammengestellt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 1a ersichtlich. Zum Vergleich ist auch die Wirkungsweise des Handelsproduktes Imipramin als Vergleichssubstanz aufgeführt.

2157424

TABELLE 1a

Substanz Nr.	Dosis in µg	Koronardurchfluß Änderung %	Dauer min.	Wirkung auf das Herz- mechanogramm +)	Spasmolytische Wirkung gegenüber	Acetylcholin Histamin BaCl <sub>2</sub> ED <sub>50</sub> in µg/ml
-----------------	----------------	--------------------------------	---------------	--	-------------------------------------	--

Vergleichs-  
substanz

Imipramin	10	+19/-18	0,5/21	-	-	0,01-0,1 0,001 0,1-1,0
	20	+28/-29	0,6/26	-	-	
	30	+84/-22	- / > 10	--	--	

Erfindungs-  
Gemische  
Substanzen

1	10	+10	0,5	ø	10	1-10 1-10
	30	+38	1,0	ø		
	100	+120	26,0	-		

2

> 1 1-10 1-10

16

ø ø ø ø

- 18 a -

17	10	+8	1,0	ø					
	30	+25	1,0	ø					
20	10	+25			3	1	0,3		
	50	+50							
21					ø	0,1	ø		
24					ø	ø	ø		
25	6	+18	8,0	--(-)--	1-10	1-10	>10		
	30	+21	27,0						
26	30	+13	5						
	100	+21	>12						
28					ø	ø	ø		
29					>10	>10	>10		
30	10	+90	12						

2157424

+ ) - = 25 %  
 -- = 50 %

ø = praktisch keine Wirkung

--(-) = 10 % --



2157424

Wie aus den Tabellen ersichtlich, zeigt die Vergleichssubstanz bei der Koronargefäßwirkung zwar zunächst eine kurzfristige Steigerung, die dann jedoch in eine langfristige Verengung umschlägt und damit eine Herzschildigung zur Folge hat.

Im Gegensatz dazu zeigen erfindungsgemäße Verbindungen, ~~sofern sie überhaupt eine Koronarwirkung aufweisen, in keinem Falle eine~~ Verengung der Koronargefäße, sondern nur eine Erweiterung.

Bei der Wirkung auf das Herzmechanogramm zeigt die Vergleichssubstanz bei einer Dosis von 10 bzw. 20  $\mu$ g eine Herabsetzung der Herzmuskelkraft von 25 % und bei einer Dosis von 30  $\mu$ g eine Herabsetzung von 50 %. Im Vergleich dazu weisen die erfindungsgemäßen Substanzen bei diesem Test praktisch keine Wirkung auf, mit Ausnahme der Verbindung 1, die erst bei einer Dosis von 100  $\mu$ g eine 25 %ige Herabsetzung zeigt. Da aber andererseits bei dieser Dosis gleichzeitig eine starke Erhöhung des Koronardurchflusses ohne anschließende Gefäßverringernng erhalten wird, ist damit keine Schädigung verbunden, wie bei der Vergleichssubstanz. Die Verbindung 25 hat nur bei einer Dosis von 30  $\mu$ g eine geringe Wirkung von weniger als 25 %.

Auch die spasmolytische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanz ist verhältnismäßig gering.

Aus Tabelle ~~1 und~~ 1a ergibt sich also, daß das periphere vegetative Nervensystem von den erfindungsgemäßen antidepressiven Substanzen praktisch nicht beeinflusst wird.

BAD ORIGINAL

309821/1186

Copied from 10656504 on 15-04-2004

2157424

- 20 - <sup>21</sup> eingegangen am 28. 4. 72

Sie bewirken in therapeutischen Dosen weder eine Erregung noch eine Sedation. Außerdem hemmen sie die Aggressivität der Kampfmäuse. Trotz der guten antidepressiven Eigenschaften erhält man keine unerwünschten Nebenwirkungen wie anticholinerge, Antihistamin-, sympatholytische, sympathomimetische, Antiserotonin- usw. Wirkungen.

Aus den Wirkungen der bekannten tricyclischen Verbindungen war nicht zu erwarten, daß erfindungsgemäße Substanzen neben dem Reserpinantagonismus, d. h. also einer antidepressiven Wirkung und der gleichzeitigen tranquillierenden Wirkung, nur eine schwache oder keine Beeinflussung des peripheren vegetativen Nervensystems sowie keine ungünstigen Herz- und Kreislaufwirkungen zeigen. Sie haben also ein neues Wirkungsspektrum und außerdem eine günstigere Toxizität als die Vergleichssubstanzen.

Beispiel 1

N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-N-2-methyl-5,6-dihydro-pyran-(3)-carbonyl-piperazin-hydrochlorid (Nr. 26, siehe Tabelle 2)

Eine Lösung von 43,6 g 2,4,6-Trimethylbenzyl-piperazin (0,2 Mol) in 250 ml Xylol wird mit 30,4 g fein gepulvertem wasserfreien Kaliumcarbonat (0,22 Mol) versetzt. Unter starkem Rühren werden 32,1 g 2-Methyl-5,6-dihydro-pyran-(3)-carbonsäurechlorid (0,2 Mol) vom Siedepunkt 106° C bei vermindertem Druck von 10 mm Hg in 200 ml Xylol innerhalb von 5 Minuten bei Raumtemperatur zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden am Sieden unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung vom Festprodukt abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Eindampfrückstand wird in 300 ml Methanol aufgenommen und mit ätherischer Salzsäure versetzt. Der erhaltene Niederschlag wird mit Aceton und Äther gewaschen. Die Ausbeute an dem obengenannten Hydrochlorid beträgt 68,0 g, was einer Ausbeute von 89,8 % entspricht. Zur weiteren Reinigung wird die Substanz aus Isopropanol umkristallisiert.

Die physikalischen Daten der neuen Verbindung sind unter Nummer 26 in der Tabelle 3 aufgeführt.

Auf dieselbe Weise lassen sich auch die Verbindungen N-Benzyl-cumarilsäurepiperazid (Nr. 1, siehe Tabelle 2), N-Tetrahydrofuran-(2)-methyl-cumarilsäurepiperazid (Nr. 15) und N-Benzyl-thiophen(2)-carbonsäure-piperazid (Nr. 31) und deren Hydrochloride sowie die Verbindungen Nr. 37 bis 43 (siehe Tabelle 2) herstellen.

Beispiel 2

N-Benzyl-cumarilsäurepiperazid ( = Nr. 1 s. Tabelle 2)

Eine Lösung von 902,5 g (5 Mol) frisch destilliertem Cumarilsäurechlorid vom Siedepunkt 138° C bei einem Druck von 12 mm Hg in 2 Liter Benzol wird der Lösung von 1760 g N-Benzylpiperazin (10 Mol in 10 Liter Benzol) in einem Guß unter sehr starkem Rühren zugesetzt, damit möglichst vor dem Ausfallen des Niederschlages ein homogenes Gemisch vorliegt. Es bildet sich schnell ein dicker Niederschlag, der das Reaktionsgemisch erstarren läßt. Es wird über einen Zeitraum von ca. 2 Stunden häufig umgeschüttelt bzw. umgerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Festprodukt auf einer Nutsche abgesaugt, mit Benzol und anschließend mit Aceton gewaschen. Die Festsubstanz besteht aus N-Benzylpiperazin-hydrochlorid, aus dem die Base zurückzugewinnen ist. Das Filtrat (Benzol-Aceton-Lösung) wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Nach einem geringen Vorlauf von N-Benzylpiperazin destilliert das gewünschte N-Benzyl-cumarilsäurepiperazid bei 220 - 270° und 0,1 Torr über, das alsbald kristallin erstarrt.

Ausbeute: 1445 g (90 % der Theorie); zuweilen kann die Ausbeute auch 95 % betragen.

Nach starkem Ansäuern mit alkoholischer Salzsäure fällt aus der erhaltenen Lösung ein farbloser Niederschlag aus. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag auf einer Nutsche abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Das N-Benzyl-cumarilsäurepiperazid-hydrochlorid kann durch Umkristallisation aus Methanol bzw. aus Dimethylformamid-Aceton aber auch durch Vakuumsublimation gereinigt werden. Das erhaltene Produkt hat besonders vorteilhafte Eigenschaften.

2157424

Ausbeute: 1600 g (fast quantitativ)

Schmp.: 238° unter Zersetzung (Sublimation ab ca.  
170°)

Auf dieselbe Weise lassen sich auch die Säure-Additions-  
produkte anderer ein- oder mehrwertiger Säuren herstel-  
len, wobei bei Verwendung mehrwertiger Säuren in der  
Regel saure Salze entstehen.

Gemäß vorliegendem Beispiel lassen sich auch die Verbin-  
dungen 2 bis 14, 16 bis 25 und 27 bis 29 herstellen.

BAD ORIGINAL

309821/1186

Copied from 10656504 on 15-04-2004

2157424

Beispiel 3

N-Benzyl-cumarilsäurepiperazid (Nr. 1 siehe Tabelle 2,  
vergleiche auch Beispiel 2).

Eine Lösung von 18,0 g Cumarilsäurechlorid (0,1 Mol) in 180 ml Pyridin wird mit einer Lösung von 17,6 g (0,1 Mol) N-Benzylpiperazin in 70 ml Pyridin versetzt. Man läßt das Gemisch 30 Minuten lang unter Rückfluß sieden. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag, ein Pyridin-Addukt, abgetrennt und mit 200 ml Wasser aufgekocht.

Nach dem Erkalten isoliert man das erstarrte N-Benzyl-cumarilsäurepiperazid und nimmt es in Methylenchlorid auf. Darauf wird die Lösung zweimal mit Wasser extrahiert und anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Methylenchlorids erhält man durch Anreiben mit Äther 26 g N-Benzylcumarilsäure-piperazid vom Schmelzpunkt 85° C. Aus der Pyridin-Mutterlauge läßt sich ein weiterer Anteil des gewünschten Endproduktes isolieren.

Die Ausbeute beträgt über 85 % der Theorie.

Beispiel 4

N-Benzyl-indol-(2)-carbonsäurepiperazid (Nr. 30 siehe  
Tabelle 2)

18,9 g (0,1 Mol) Indol-(2)-carbonsäureäthylester und  
17,6 g (0,1 Mol) N-Benzylpiperazin werden in 100 ml  
Xylol am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, bis die  
dünnschichtchromatographische Prüfung vollständige  
Umsetzung anzeigt.

Zur Aufarbeitung des Ansatzes wird im Vakuum das  
Xylol eingedampft und der Rückstand in wenig Äther  
aufgenommen. Nach der Zugabe von etwa 100 ml Petrol-  
äther scheidet sich etwas Festprodukt ab. Die über-  
stehende Lösung wird eingedampft. Der jetzt verblei-  
bende Rückstand wird aus Äther zur Kristallisation  
gebracht. Man erhält das gewünschte N-Benzyl-indol(2)-  
carbonsäurepiperazid in Form farbloser Nadeln vom  
Schmelzpunkt 150° C.

BAD ORIGINAL

Beispiel 5

N-Benzyl-indol-(2)-carbonsäurepiperazid

(Nr. 30 siehe Tabelle 2, vergleiche auch Beispiel 4)

24,14 g Indol-(2)-carbonsäure (0,15 Mol) und 26,4 g N-Benzylpiperazin (0,15 Mol) werden in 300 ml Xylol bis zur klaren Lösung erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur fügt man eine Lösung von 30,9 g Dicyclohexylcarbodiimid (0,15 Mol) hinzu und kocht anschließend 1 Stunde am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das Festprodukt abgetrennt, die Xylollösung eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Äther umkristallisiert.

Man erhält farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 150° C.

Auf diese Weise läßt sich auch die Verbindung Nr. 30 (siehe Tabelle 2) herstellen.



Beispiel 6N-Benzyl-cumarilsäurepiperazid-hydrochlorid

(Nr. 1 siehe Tabelle 2, vergleiche auch Beispiel 2)

2,3 g Cumarilsäurepiperazid (0,01 Mol) werden in 10 ml Xylol suspendiert und mit einer Lösung von 0,6 g Benzylchlorid (0,005 Mol) in 5 ml Xylol versetzt. Man hält das Gemisch 1 Stunde auf Siedetemperatur, kühlt ab, trennt das Cumarilsäurepiperazid-hydrochlorid ab und versetzt das Filtrat mit ätherischer Salzsäure. Der erhaltene Niederschlag wird isoliert und aus Methanol oder Wasser umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 238° unter Zersetzung

Ausbeute: über 95 %

Das isolierte Cumarilsäurepiperazid-hydrochlorid kann nach Freisetzung der Base bei weiteren Ansätzen verwendet werden.

BAD ORIGINAL

Beispiel 1 7

N-Benzyl-thiocumarilsäurepiperazid-hydrochlorid (Nr. 32)

32,0 g N-Benzyl-cumarilsäurepiperazid (0,1 Mol) werden in 300 ml Toluol am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt und portionsweise mit 11,5 g Diphosphorpentasulfid (0,052 Mol) versetzt. Es wird 1,5 Stunden unter Rückfluß gekocht und anschließend wird die Reaktionslösung von wenig ungelösten harzig angefallenen Nebenprodukten abdekantiert. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in Äther aufgenommen.

Die Lösung der Base wird durch Filtration geklärt und mit ätherischer Salzsäurelösung versetzt. Das N-Benzyl-thiocumarilsäurepiperazid-hydrochlorid weist nach der Umkristallisation aus Äthanol einen Schmelzpunkt von 204 bis 205° C auf.

Analog Beispiel 7 werden erhalten:

N-Benzyl-furan(2)-thiocarbonsäurepiperazid  
(Nr. 33 siehe Tabelle 2)

N-Benzyl-N'-[6-methyl-2,3-dihydropyran(5)-thiocarbonyl]-  
piperazin  
(Nr. 34 siehe Tabelle 2)

N-3,4-Dichlorbenzyl-N'-[6-methyl-2,3-dihydropyran(5)-  
thiocarbonyl]-piperazin  
(Nr. 35 siehe Tabelle 2 sowie die Hydrochloride dieser Verbindungen).

Beispiel 18

N-Benzyl-N'-benzofuran-(2)-carbimido-piperazin-dihydrochlorid

(Nr. 36 siehe Tabelle 2)

4,9 g Magnesiumspäne (0,2 Gramm~~atom~~) werden mit 50 ml Äther überschichtet und unter Rühren innerhalb 20 Minuten mit einer Lösung von 21,8 g Äthylbromid (0,2 Mol) in 20 ml Äther tropfenweise versetzt. Darauf hält man das Reaktionsgemisch 30 Minuten am Sieden. Anschließend wird eine Lösung von 35,2 g N-Benzylpiperazin (0,2 Mol) in 200 ml Äther innerhalb 20 Minuten zutropft. Nach weiterem Zutropfen einer Lösung von 28,6 g Cumarilsäurenitril (Fp.: 33 bis 34° C) (0,2 Mol) in 400 ml Benzol läßt man die nun klare Lösung 1 Stunde unter Rückfluß sieden. Nach dem Abkühlen wird unter Rühren eine wässrige Lösung von 2 Mol Ammoniumchlorid zugefügt, die organische Phase abgetrennt und getrocknet. Nach dem Einengen überführt man das N-Benzyl-N'-benzofuran(2)-carbimido-piperazin in das Hydrochlorid. Das Produkt kristallisiert aus Aceton/Wasser mit 1,5 Mol Kristallwasser.

Schmelzpunkt: 253° C unter Zersetzung (Schmelzpunkt der Base: 150° C)

Ausbeute: 14,8 g (38 % der Theorie)

Aus der Mutterlauge wird ein weiterer Anteil des gewünschten Endproduktes erhalten.

BAD ORIGINAL

Beispiel 9

Eine Lösung von 17,6 g (0,1 Mol) N-Benzyl-piperazin in 40 ml Dimethylformamid wird unter starkem Rühren mit einer Lösung von 18,1 g Cumarilsäurechlorid (0,1 Mol)<sup>+</sup> versetzt. Aus der anfangs homogenen Lösung fällt nach exothermer Reaktion ein weißer Niederschlag aus, der beim Kochen am Rückflußkühler wieder in Lösung geht. Das hellbraune Reaktionsgemisch wird 1 Stunde gekocht und noch heiß unter Rühren in 150 ml Aceton gegossen. Aus der zuerst homogenen Lösung fällt das gewünschte Produkt aus. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 3 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Die Substanz fällt hierbei in einem besonders hohen Reinheitsgrad an. Ausbeute: 33,5 g farbloses Produkt ( 94 % der Theorie)

Die Substanz läßt sich aus Wasser oder Methanol umkristallisieren.

Schmelzpunkt: 238 - 243°C (unter Zersetzung)

Nach dem Eindampfen der ursprünglichen Dimethylformamid-Mutterlauge kann noch ein weiterer geringer Anteil Endprodukt isoliert werden.

Wird statt des N-Benzylpiperazins die äquimolare Menge an (20,4 g (0,1 Mol)) N-(2-Phenyl-propyl)-piperazin umgesetzt, so erhält man das N-(2-Phenyl-propyl)-cumarilsäure-piperazid-hydrochlorid in gleich guter Ausbeute.

+) in 30 ml Dimethylformamid

Entsprechend dem in Beispiel 2 offenbarten Herstellungsverfahren wurden folgende weitere in der Tabelle 3 aufgeführten Diamine und ihre Salze erhalten:

- Nr. 2 N-(4-Chlor-benzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 3 N-(3,4-Dichlor-benzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 4 N-(2,4-Dichlorbenzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 5 N-(4-Fluor-benzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 6 N-(4-Brom-benzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 7 N-(4-Methyl-benzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 8 N-(2,4,6-Trimethyl-benzyl)cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 9 N-(4-Methoxy-benzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 10 N-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 11 N-(4-Hydroxy-benzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 12 N-(4-Nitro-benzyl)-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 13 N-Diphenylmethyl-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 14 N-Phenyläthyl-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 16 N-Thenyl-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 17 N-Benzyl-cumarilsäure-homopiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 18 N-Cyclohexylmethyl-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 19 N-Pyridyl(3)-methyl-cumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 20 N-Benzyl-2,3-dihydrocumarilsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 21 N-Benzyl-furan(2)-carbonsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 22 N-3,4-Dichlorbenzyl-furan(2)-carbonsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 23 N-2,4-Dichlorbenzyl-furan(2)-carbonsäurepiperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 24 N-Benzyl-[6-methyl-2,3-dihydropyran(5)-carbonsäure] piperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 25 N-3,4-Dichlorbenzyl-[6-methyl-2,3-dihydropyran(5)-carbonsäure] piperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 27 N-4-Nitrobenzyl-[6-methyl-2,3-dihydropyran(5)-carbonsäure] piperazid sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 28 N-Thenyl-[6-methyl-2,3-dihydropyran(5)-carbonsäure piperazid] sowie sein Hydrochlorid
- Nr. 29 N-Benzyl-[6-methyl-tetrahydropyran(5)-carbonsäure] -piperazid sowie sein Hydrochlorid

BAD ORIGINAL  
132

Bestimmung der Konstanten

Die Struktur und Zusammensetzung der erfindungsgemäßen cyclischen Diamine wurden durch Elementaranalysen und spektrographische Untersuchungen im UV-, IR-, Kernresonanz- und Massenbereich gesichert.

Zur Charakterisierung der gewonnenen Substanzen (siehe Tabelle 2) wurden sie mittels Dünnschicht-Chromatographie geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Dünnschicht-Chromatographie der in der Tabelle 2 angeführten Substanzen

Sorptionsmittel: Kieselgel P<sub>254</sub> (Fertigplatten der Firma Merck, Darmstadt)

Platte: 20 x 20 cm

Fließmittel: I a. Chloroform-Methanol-Ameisensäure =  
96 : 3 : 1  
(Kammersättigung)  
I b. Chloroform-Methanol-Ameisensäure =  
96 : 3 : 1  
(ohne Kammersättigung)  
II. Chloroform  
(ohne Kammersättigung).  
III. Äthylacetat-Hexan = 80 : 20  
(ohne Kammersättigung)  
IV. Chloroform-Methanol-Ameisensäure  
= 80 : 15 : 5  
(ohne Kammersättigung)  
Laufstrecke: 15 cm

Die Ergebnisse der UV- und IR-Spektroskopie sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

Beispiel 10

20,8 g Dithiocumarilsäuremethylester (0,1 Mol) und 17,6 g N-Benzylpiperazin (0,1 Mol) werden gut vermisch und auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Es entweicht Methylmercaptan. Die Temperatur wird bis zur vollständigen Umsetzung bis 150° C gesteigert. Im Vakuum wird das restliche Methylmercaptan entfernt. Nach Überführung in das Hydrochlorid gemäß Beispiel 1 wird das erhaltene Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält eine Substanz mit einem Schmelzpunkt von 205 bis 207° C.

Beispiel 11

42,9 g N-Benzyl-piperazino-dithiocarbaminsäures N-Benzyl-piperazin (0,1 Mol) und 14,3 g Cumarilsäurenitril werden im Autoklaven etwa 8 Stunden auf 150° C erhitzt. Nach Überführung in das Hydrochlorid gemäß Beispiel 1 wird die erhaltene Substanz aus Äthanol fraktioniert umkristallisiert. Die Substanz vom Schmelzpunkt 205 bis 207° C ist das gewünschte Endprodukt.

BAD ORIGINAL

P a t e n t a n s p r u c h

(1) Therapeutisch wirksame N,N'-disubstituierte cyclische Diamine der Formel (I) (siehe Formelblatt),  
worin  $R_1$  einen ein- oder mehrkernigen, gegebenenfalls hydrierten heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 C-Atomen im Ringsystem, das gegebenenfalls mindestens teilweise hydriert und/oder durch Halogen-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Nitro-, Amino- oder Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen substituiert ist und in dem mindestens ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom vorhanden ist,

X Sauerstoff, Schwefel oder eine NH-Gruppe,

Y eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 3 C-Atomen in der Kette und bis zu 3 C-Atomen in den jeweiligen Seitenketten, wobei die geradkettige Alkylengruppe gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist,

$R_2$  einen ein- oder mehrkernigen carbo- oder heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 C-Atomen im Ringsystem, wobei der Rest gegebenenfalls zumindest teilweise hydriert ist und/oder mindestens einfach durch Nitro-, Halogen-, Trifluomethyl-, Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Hydroxy-, Alkoxy- oder Aminogruppen substituiert ist,

$R_3$  ein oder zwei Substituenten in Form von Alkylgruppen mit 1 oder 2 C-Atomen oder von Phenylgruppen und

n 2 oder 3 bedeutet n, oder saure Additionssalze dieser Verbindungen.



- 2) Cyclische Diamin nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Verbindungen der Formel (II) (siehe Formelblatt) sind. 2157424
- 3) Cyclische Diamine nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie saure Säureadditionssalze einer mehrwertigen Säure sind.
- 4) Verfahren zur Herstellung von N,N'-disubstituierten cyclischen Diaminen der Formel (I) (siehe Formelblatt) bzw. deren Säureadditionssalze<sup>n</sup>, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) ein N-substituiertes cyclisches Diamin der Formel (III) (siehe Formelblatt) mit einer Carbon- oder Thiocarbonsäure der Formel (IV) (siehe Formelblatt) in Gegenwart von die Carbamidbindung fördernden wasserabspaltenden Substanzen bzw. mit einem entsprechenden Säure-Derivat in Form von Anhydriden, Halogeniden, Estern, Amiden, Aziden ohne die wasserabspaltenden Substanzen umgesetzt wird, wobei in den Formeln (III) und (IV) Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und X Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff oder bei Umsetzung der Carbon- bzw. Thiocarbonsäure (IV) auch eine die Carbamidbindung aktivierende Gruppe in Form einer Phosphorigsäureestergruppe, einer Acylgruppe oder einer Phenoxycarbonylgruppe bedeuten, oder
- b) daß in erster Stufe gemäß Verfahren a) gearbeitet wird, wobei als Verbindung (IV) eine Carbonsäure

bzw. deren Derivat eingesetzt wird, worin X Sauerstoff ist, und daß das in Form einer Acylverbindung erhaltene Reaktionsprodukt darauf auf übliche Weise mit einer Schwefelverbindung zu einer Thioacylverbindung umgesetzt wird, oder

- c) daß ein Amino-Magnesiumhalogenid der Formel (V) (siehe Formelblatt) mit einem Nitril der Formel (VI) (siehe Formelblatt) zu einer Verbindung der Formel (I), worin X eine NH-Gruppe und Hal Chlor oder Brom bedeuten und Y,  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben, umgesetzt wird, oder
- d) daß ein N-Monoacyldiamin der Formel (VII) (siehe Formelblatt) mit einem Carbo- oder Heterocycloalkyl-halogenid der Formel (VIII) (siehe Formelblatt) zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird, worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y und n die oben genannte Bedeutung haben, oder
- e) daß ein N-substituiertes cyclisches Diamin der Formel (III) mit einem Halogenid einer Carbonsäure der Formel (IV) in einer Lösung von Dimethylformamid umgesetzt wird, oder
- f) daß ein Salz einer Dithiocarbaminsäure der Formel (XII), wobei der an die -CSSH-Gruppe gebundene Rest der Säure identisch ist mit dem das basische Ammoniumsalz bildenden Rest, mit einem

Carbonsäurenitril der Formel (XII), wobei in den Formeln (XII) und (XIII)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und Y die obige Bedeutung haben und Z Wasserstoff ist, bei erhöhter Temperatur und unter erhöhtem Druck zu einer Verbindung der Formel (I), worin X Schwefel bedeutet, umgesetzt wird, oder

- g) daß ein Dithiocarbonsäureester der Formel (XIV) mit einer Verbindung der Formel (III), wobei in den Formeln (III) und (XIV)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  die obige Bedeutung haben, Z Wasserstoff und  $R_4$  einen Alkylrest mit 2 bis 18, vorzugsweise bis 6 C-Atomen oder einen gegebenenfalls substituierten Arylrest mit 6 bis 10 C-Atomen im Ringsystem bedeuten, durch Esteraminolyse unter Abspaltung des entsprechenden Mercaptans zu Verbindungen der Formel (I), worin X Schwefel bedeutet, umgesetzt werden,

worauf gegebene

nenfalls die erhaltenen Produkte mit geeigneten Säuren zu Säureadditionsverbindungen umgesetzt werden.

- 5) Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung b) in einem inerten Lösungsmittel mit Diphosphorpentasulfid zur Thioacylverbindung erfolgt.
- 6) Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß

BAD ORIGINAL

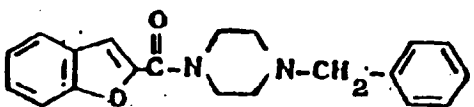
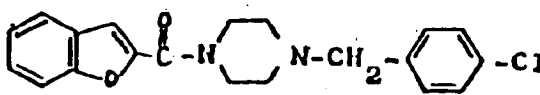
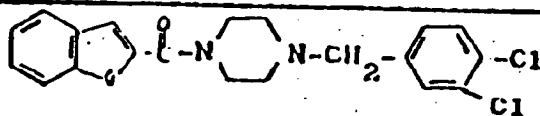
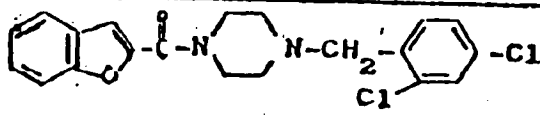
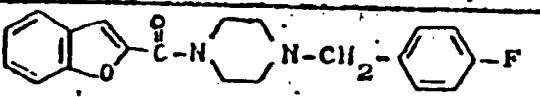
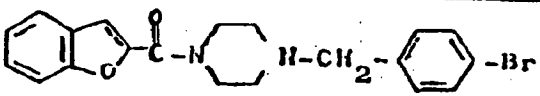
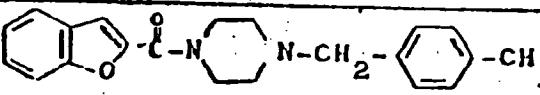
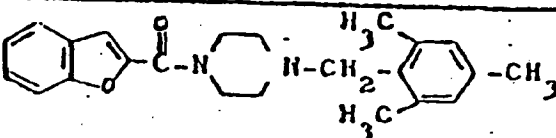
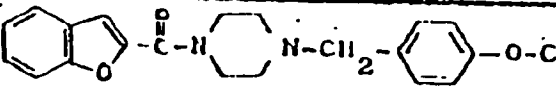
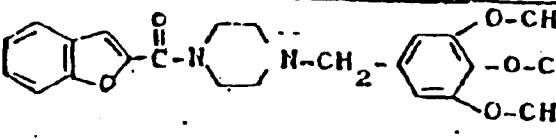
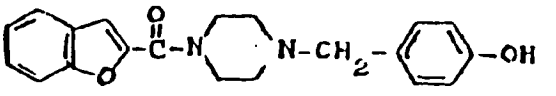
die Umsetzung a) der Carbon- oder Thiocarbonsäure in Gegenwart von Carbodiimiden oder die Umsetzung der Carbonsäurehalogenide in Gegenwart eines Alkalicarbonats oder eines tertiären Amins erfolgt.

- 7) Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung d) in Gegenwart von Alkalicarbonat oder einem tertiären Amin durchgeführt wird.

11. November 1971

Dr. LG/bl

BAD ORIGINAL

Nr.	Cumarilsäure-Derivat	Schmp.:	Rf-W rte					Beis
			Ia	Ib	II	III	IV	
1		.HCl 238 Z <sup>+) )</sup>	0,11	0,28	0,19	0,58		1,2,6,9
2		.HCl 230° Z	0,19	0,48	0,21	0,56		2
3		.HCl 211° Z	0,35	0,59	0,25	0,58		2
4		.HCl 235° Z	0,41	0,73	0,35	0,76		2
5		.HCl 250° Z	0,13	0,36	0,19	0,49		2
6		.HCl 232° Z	0,21	0,45	0,21	0,53		2
7		.HCl 219°	0,11	0,25	0,19	0,47		2
8		.HCl 250° Z	0,33	0,79	0,63	0,86		2
9		.HCl 224° Z	0,10	0,25	0,13	0,39		2
10		.HCl 280° Z	0,09	0,30	0,09	0,20		2
11		.HCl 248° Z H <sub>2</sub> O	0,02	0,05	0,01	0,24		2

x) Z = unter Zersetzung

309821/1186

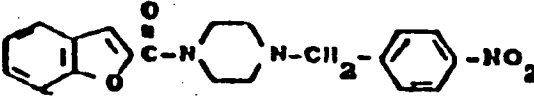
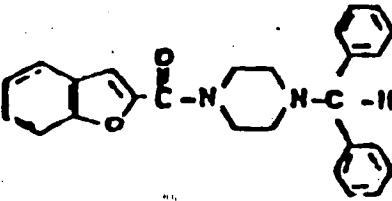
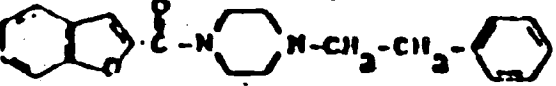



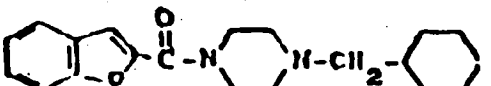

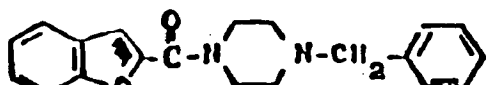
2157424

- 20 -

44

HCl-Wasser

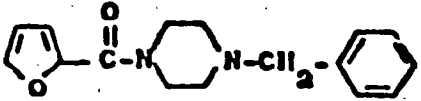
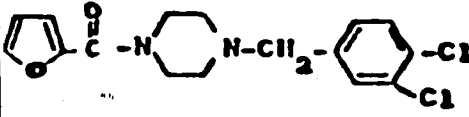
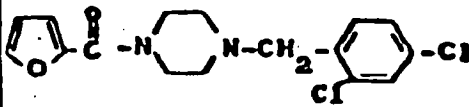
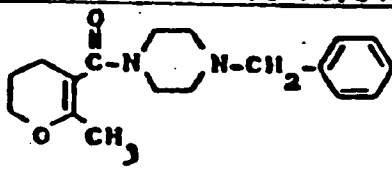
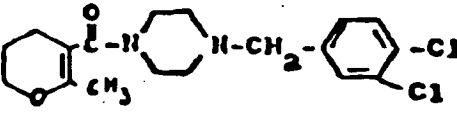
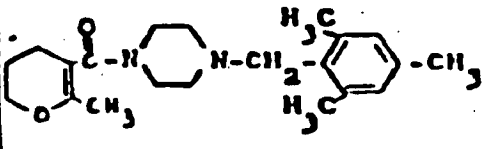
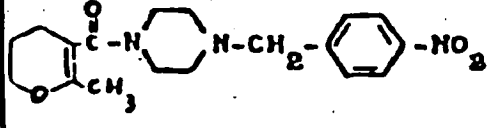
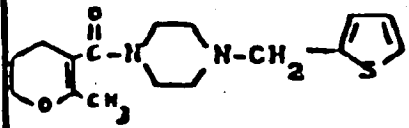
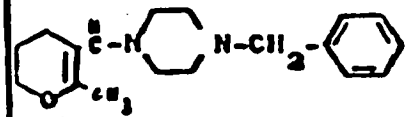
21:

Nr.	Cumarsäure-Derivate	Schmp.	HCl-Wasser					21:
			Ia	Ib	II	III	IV	
12		231-33°	0,36	0,69	0,31	,51		21
13		208-10°	0,58	0,84	0,64	0,87		22
14		263° z	0,11	0,30	0,14	0,35		23
15		197° z	0,05	0,15	0,07	0,07		24
16		255° z	0,50	0,49	0,26	0,6		25
17		135°	0,06	0,15	0,10	0,25		26
18		257° z	0,11	0,25	0,21	0,60		27
19		245° z	0,04	0,08	0,01	0,03		28
20		220-31°	0,35	0,64	0,18	0,39		29

2157424

- 42 -

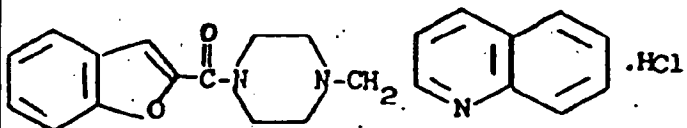
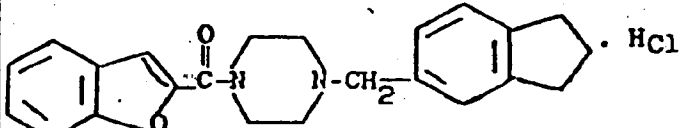
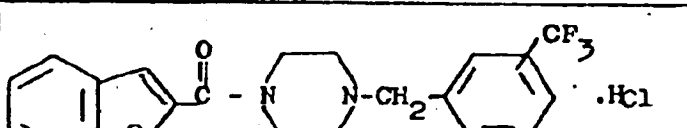
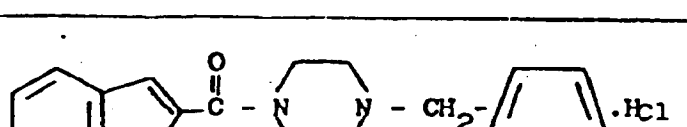

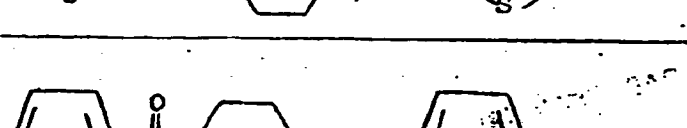
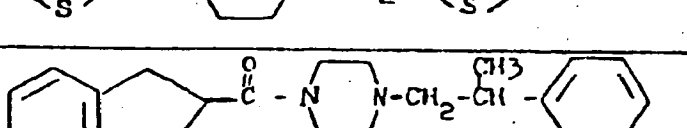
9

Nr.	Furancarbonsäure-Derivate	Schmp.	Ref. Werte:					Fol.
			Ia	Ib	II	III	IV	
21		.HCl 237° Z	0,07	0,17	0,19	0,39		2
22		.HCl 143° Z	0,35	0,64	0,29	0,63		2
23		.HCl 240° Z	0,30	0,47	0,32	0,65		2
Pyranocarbonsäure-Derivate								
24		.HCl 233°	0,07	0,31	0,10	0,17		2
25		105-07°	0,31	0,36	0,17	0,17		2
26		.HCl 238° Z 1/2 H <sub>2</sub> O	0,22	0,39	0,21	0,54		1
27		.HCl 204-05° H <sub>2</sub> O	0,23	0,37	0,18	0,13		2
28		.HCl 209-10°	0,13	0,21	0,13	0,17		2
29		.HCl 250-52	0,3	0,08	0,05	0,1		2

Nr.	Indolcarbonsäure-Derivat	Schmp.:	Ia	Ib	II	III	IV	Beisp.
30		150°	0,07	0,14	0,10	0,41		4, 5
Thiophencarbonsäure-Derivat								
31		.HCl 237° Z	0,09	0,27	0,14	-		1
Thiocarbonsäureamide								
32		.HCl 204-05°	0,43	0,73	0,51	0,86		7, 10, 11
33		.HCl 211-12°	0,29	0,57	0,51	0,84		7
34		.HCl 216-17°	0,31	0,55	0,40	0,77		7
35		.HCl 201-02°	0,55	0,79	0,55	0,80		7
Amidine								
36		2 HCl 253° Z	-	-	-	-	0,52	8
Cumarilsäurederivate								
37		197°	0,05	0,24	0,05	0,06	0,72	1



2157424

		Rf-Werte						
Nr.	Cumarilsäurederivate	Schmp.:	Ia	Ib	II	III	IV	Beisp.
38	 .HCl	207°	0,15	0,43	0,08	0,17	0,83	1
39	 .HCl	220°	0,14	0,37	0,17	0,54	0,83	1
40	 .HCl	220°	0,34	0,71	0,24	0,63	0,88	1
41	 .HCl	235°	0,37	0,76	0,26	0,65	0,90	1
42	 .HCl	227°	0,12	0,21	0,13	0,41	-	1
43	 .HCl	240°	0,15	0,25	0,15	0,51	-	1
44	 .HCl N-(2-Phenyl-propyl)-cumarilsäure-piper- azidhydrochlorid							9

2157424

- 44 - 45

Eingegangen am 7. 3. 71

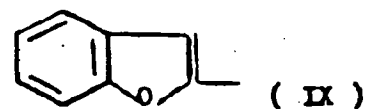
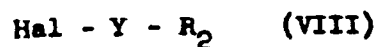
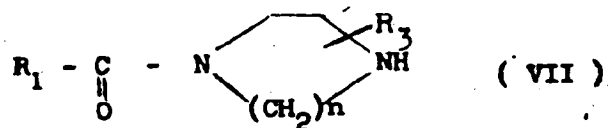
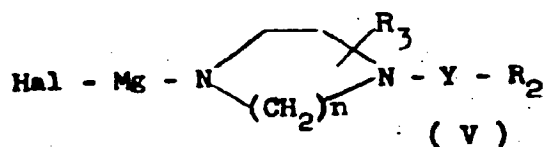
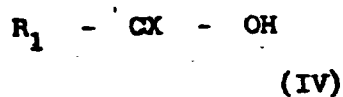
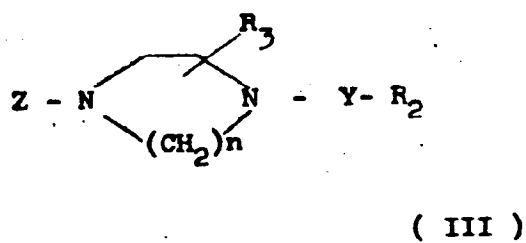
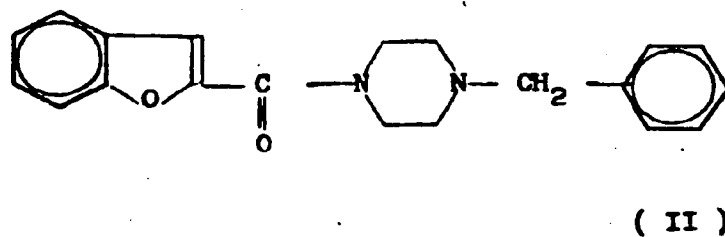
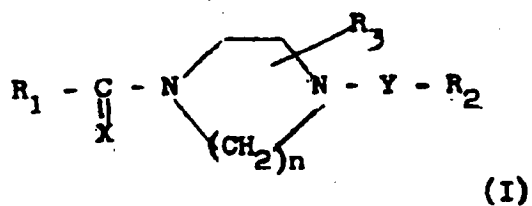
Tabelle 3

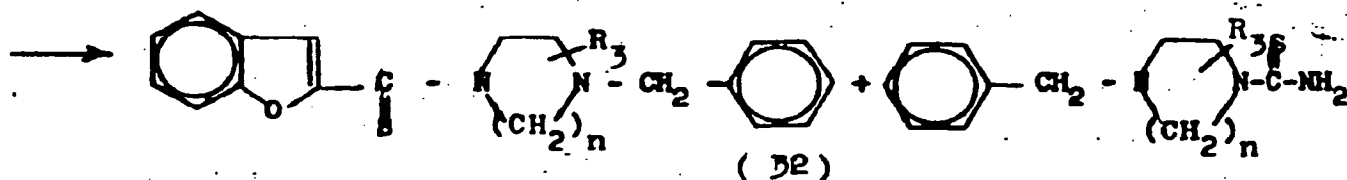
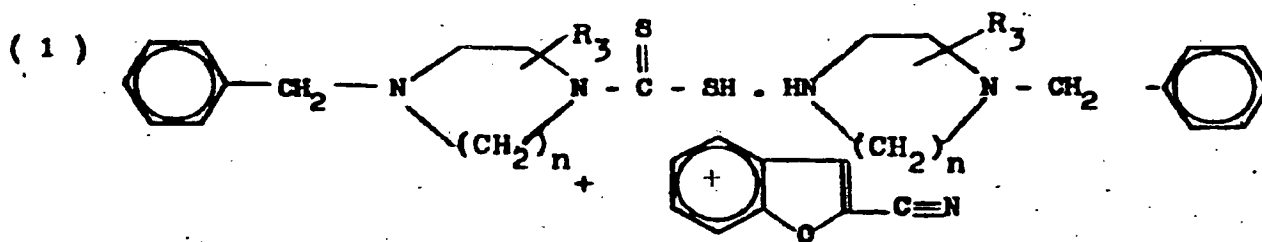
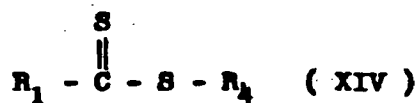
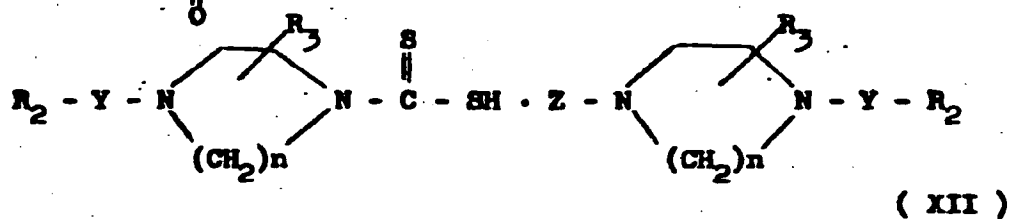
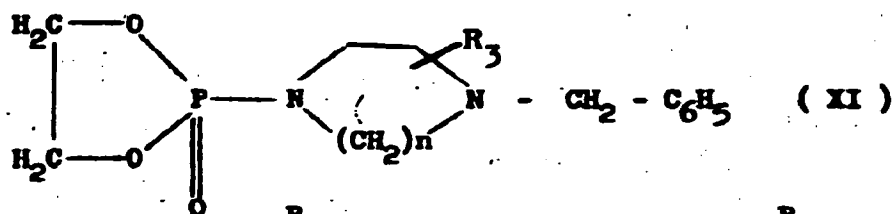
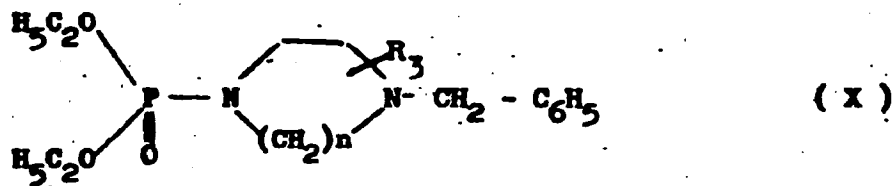
Substanz-Nr. entspr. Tabelle 2	UV-Spektroskopie		IR-Spektroskopie	
	Maxima in nm (molarer Extinktionskoeffizient)	Minima in nm	Säureamidbanden cm <sup>-1</sup>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \text{N}^+ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{Cl}^- \text{cm}^{-1}$
1	277 (18350), 208	238	1628	2462, 2520
2	276 (18620), 221	239 214	1640	2390, 2506
3	275 (19100)	240	1644	2390
4	273 (18450)	240	1622	2360, 2380
5	272 (18400)	238	1640	2390, 2430
6	276 (18100), 223	242 215	1640	2670, 2535, 2445
7	275 (1900)	238	1640	2500, 2394
8	275 (18800)	241	1640	2450, 2512
9	275 (19300), 227	242 217	1620	2600
10	273 (21500)	248	1635	2540, 2465
11	272 (18600), 229	241 215	1652	2580
12	273 (27450)	237	1637	2440, 2520
13	273 (18400), 225	242 221	1655	2445, 2507
14	275 (15100)	238	1640	2670, 2535, 2440
15	275 (17580)	237	1622	2520, 2435
16	275 (17800), 229	253 217	1640	2450, 2520
17	275 (19000)	237	1640	2475
18	276 (18000)	238	1646	2562, 2475
19	268 (17000)	238	1628	2380, 2075
2	278 (2800), 285	283 248	1645	2462, 2530
21 Base	254 (15500)	223	1608	-
22 Base	254 (1590)	238	1608	-

Tabelle 3 (Fortsetzung)

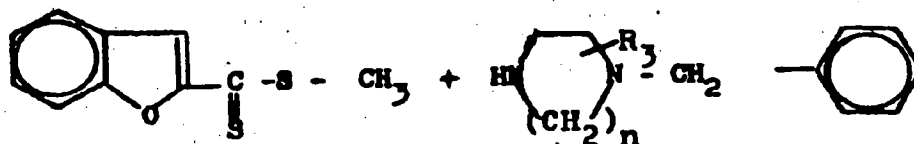
2157424

Substanz-Nr. entspr. Tabelle 2	UV-Spektroskopie		IR-Spektroskopie	
	Maxima in nm (molarer Extinktionskoeffizient)	Minima in nm	Säureamidbanden cm <sup>-1</sup>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \text{N}^+ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{Cl}^- \text{cm}^{-1}$
23	259 (1400)	240	1637	2300
24	keine Max.	keine Min.	1645	2440
25	281 (515)	279	1620	2538, 2510, 2440
26	keine Max.	keine Min.	1633	2700, 2610
27	260 (11900)	233	1600	2510, 2360
28	232 (12000)	218	1633	2660, 2550, 2460
29	262,5 (2000), 251 268,5 (1700), 257	260 246 266 253	1652	2515, 2382
30 Base	295 (17800)	256	1620	-
31	243 (10700)	222	1613	2520, 2450
32	300 (20500)	246	-	2520, 2460
33	293 (15400)	249	-	2380
34	282 (10800)	247	-	2670, 2590
35	283 (1500)	247	-	2300
36	291 (17600), 230	243 218	1618	2525, 2450
37	275 (17500), -	238	1620	2520, 2440
38	275 (20900), 318	243 314	1628	2500, 2330
39	273 (19600), 278	238 276	1634	2530, 2450
40	273 (17800), -	233 -	1620	2540, 2465
41	260 (20500), 231	222 235	1636	2500, 2335
42	240 (18500), -	- -	1616	2390, -
43	237 (19900), -	- -	1612	239, -





( 2 )



→ Verbindung (4') (32) + CH<sub>3</sub> - SH